

# Il trattamento laparoscopico dei GISTs: nostra esperienza



Ann. Ital. Chir., 2008; 79: 171-178

Serafina Lattarulo, Francesco Di Gennaro, Gianluca Borrello\*, Michele Lospalluti,  
Gennaro Fabiano, Angela Pezzolla, Nicola Palasciano

U.O. Chirurgia Generale "V. Bonomo", Università degli Studi di Bari

\* U.O. Radiodiagnostica, Università degli Studi di Bari

## Laparoscopic treatment of GISTs. Personal experience

*Gastrointestinal stromal tumours are rare neoplasms originating from the connective tissue of the digestive tract and constitute most of the non-epithelial primitive digestive tumours.*

*The origin from the interstitial cell of Cajal is appreciated because of this tumours constantly present the expression of the surface antigens CD34 and CD117 which can be determined immunohisto-chemically.*

*In the majority of cases, GISTs are symptomatic and symptoms are most commonly related to mass effect or bleeding. Asymptomatic GISTs are often found incidentally on physical examination, radiologic imaging, endoscopy, laparotomy or laparoscopy. US endoscopy and fine needle aspiration with subsequent immunohistochemical analysis afford the best diagnostic accuracy.*

*In primary and localized GISTs surgery is always indicated and laparoscopic technique is feasible and is recommended as the treatment of choice for all the patients. Imatinib should be started in metastatic or recurrent disease and neoadjuvant imatinib is also experimental, although its use may be justified in unresectable or marginally resectable GIST. Sunitinib has recently been approved for patients with GIST, principally those who fail imatinib therapy.*

*Our experience is based on the study of 7 GISTs: only in 2 cases the neoplasm was found occasionally; in the other, symptoms were related to mass effect or bleeding. Laparoscopic tumour resection was then performed in all the patients. The definitive diagnosis of gastrointestinal stromal tumour, was made postoperatively by analysis of the histopathological and immunohistochemical findings. We confirmed constant high positivity for CD34 and for CD117. Even in the absence of unfavourable prognostic indicators, all patients are regularly followed-up.*

KEY WORDS: GISTs, Laparoscopy.

## Introduzione

Nel 1983, Mazur e Clark <sup>1</sup> per primi introdussero il termine GISTs – Gastrointestinal stromal tumours - per designare un gruppo eterogeneo di tumori tutti istologicamente caratterizzati da una proliferazione di cellule fusate. Ricerche ulteriori hanno dimostrato che queste appaiono particolarmente somiglianti alle cellule interstiziali di Cajal, cellule muscolari specializzate con funzio-

ne di pace maker e di mediatore della trasmissione enterica, la cui immunoistochimica è molto simile a quella delle cellule analizzate nei GISTs. Entrambi i tipi di cellule esprimono infatti i medesimi antigeni di membrana, in particolare il c-kit (CD117) e il CD34 <sup>2</sup> per cui, verosimilmente, la cellula di Cajal potrebbe essere considerata la cellula d'origine dei tumori stromali.

Ancora oggi i GISTs presentano molti aspetti da definire sia per quanto riguarda l'istogenesi che per quanto riguarda il comportamento biologico che è solo ipotizzabile valutando l'insieme di alcuni parametri il più attendibile dei quali sembra essere la conta mitotica. <sup>3</sup>

In assenza di evidente invasività locale e/o metastasi non è facile discriminare le forme benigne dalle maligne; tumori classificati come benigni sulla base dei parametri clinici e morfologici hanno poi mostrato recidiva o meta-

Pervenuto in Redazione Luglio 2007. Accettato per la pubblicazione Dicembre 2007

Per corrispondenza: Dr Serafina Lattarulo, C.so Garibaldi, 92 70027 Palo del Colle, Bari (e-mail: s.lattarulo@virgilio.it)

stasi anche molti anni dopo l'intervento chirurgico<sup>2,3</sup>. Di qui la necessità di una chirurgia radicale e di un prolungato e accurato follow up, considerata anche la non responsività di questi tumori alla radioterapia e gli scarsi dati a disposizione circa l'utilizzo di un inibitore di tirosina chinasi, l'imatinib mesylate, a scopo adiuvante.<sup>3</sup>

### Esperienza personale

Dal mese di Gennaio 2005 al mese di Giugno 2007 presso la nostra Unità Operativa sono stati sottoposti ad intervento chirurgico 7 pazienti portatori di un tumore stromale. L'età mediana dei pazienti è stata di 70,7 anni (range 42 – 90 anni), con netta prevalenza nel sesso maschile (6 vs 1). Nella maggior parte dei casi, la sintomatologia ha esordito in forma acuta, tale da giustificare il ricovero d'urgenza: la patologia si è presentata in quattro casi con emorragia digestiva e in un caso con occlusione intestinale. In due soli pazienti si è avuto il riscontro occasionale della neoformazione, durante l'esecuzione di una TAC diagnostica per altra patologia.

In accordo con i dati della Letteratura, la sede più frequente è stata quella gastrica, in 6 casi, - a livello di parete anteriore (2), piccola curva(2), parete posteriore (1), grande curvatura – fondo gastrico(1) -; in un caso su un'ansa digiunale, a 30 cm dal legamento di Treitz. A fronte delle dimensioni della neoformazione più voluminosa (9 x 9 x 7 cm) che coinvolgeva grande curvatura e fondo gastrico e che aveva determinato occlusione intestinale per compressione sul colon traverso, si pongono le dimensioni limitate delle neoplasie riscontrate occasionalmente, entrambe di 2.5 cm di diametro max, asintomatiche, a partenza dalla piccola curva e a prevalente sviluppo esofitico.

Nella nostra esperienza, proprio perché presente la complicità emorragica, l'endoscopia è stato il primo esame diagnostico ad essere utilizzato: in tutti i casi, le lesioni presentavano evidenti ulcerazioni della mucosa sovrastante e, diagnosticate genericamente come "sottomucose", rimandavano ad ulteriori indagini. Appena stabilizzate le condizioni emodinamiche, i pazienti sono stati sottoposti ad ecoendoscopia e a TAC. Nell'impossibilità di eseguire biopsie, entrambi gli esami hanno permesso di aggiungere alla diagnosi endoscopica la zona di origine della neoplasia (ecostrato) e lo staging della neoplasia. Vista la difficoltà di una diagnosi preoperatoria più completa – tutte le indagini indicavano potersi trattare *verosimilmente* di un GIST -, in tutti i pazienti è stata posta l'indicazione chirurgica e non essendoci generali controindicazioni alla metodica mininvasiva, in tutti l'intervento chirurgico è stato condotto per via videolaparoscopica. A livello ileale, si è effettuata una resezione e successiva anastomosi ileo-ileale; a livello gastrico, le neoformazioni della piccola curva sono state enucleate sotto contemporanea visione endoscopica che ha garantito l'integrità della mucosa; in altri tre casi la rese-

zione della neoplasia, endoscopic-assisted, è stata preceduta da una gastrotomia sulla parete anteriore; infine, il paziente occluso, precedentemente sottoposto a ciecostomia d'urgenza decompressiva video-assistita, è stato successivamente sottoposto, sempre in laparoscopia, a una resezione gastrica polare superiore "a la demande" e, al contempo, a chiusura della ciecostomia. In tutti i pazienti è stato posizionato un SNG e il drenaggio solo nella resezione gastrica; nessun caso ha registrato complicanze intra – postoperatorie e i tempi di degenza sono risultati alquanto brevi se confrontati con analoghi interventi eseguiti in laparotomia. La diagnosi istologica definitiva e l'immunoistochimica sempre positiva per CD34 e CD117, hanno infine permesso la diagnosi di tumore stromale gastrointestinale, nella totalità dei casi sintomatici a rischio basso-intermedio. Sulla scorta di tale dato, tutti i pazienti attualmente in buona salute, sono seguiti presso il nostro Servizio di Endoscopia Digestiva e annualmente sono invitati ad eseguire un'ecografia dell'addome superiore per follow up.

### Discussione

I tumori stromali del tratto gastrointestinale (GIST) sono neoplasie relativamente rare e rappresentano meno dell'1% dei tumori del tratto gastroenterico.<sup>4</sup>

La stima reale dell'incidenza è di difficile valutazione per le difficoltà diagnostiche e di registrazione epidemiologica, ma si calcola che si attestino sui 10-20 casi per milione di abitanti,<sup>5</sup> senza una prevalenza in uno dei due sessi e con una predilezione per la fascia d'età compresa tra la quinta e sesta decade di vita.<sup>6</sup>

I GIST sono neoplasie ad eziologia sconosciuta che, seppur raramente, possono insorgere in presenza di alcune condizioni predisponenti.

Le condizioni patologiche associate ad un rischio neoplastico maggiore sono la neurofibromatosi di tipo I, la sindrome di Carney, caratterizzata dall'associazione di molteplici GIST gastrici, condroma polmonare e paraganglioma e la GIST-Sdr da iperpigmentazione cutanea, rara sindrome ereditaria causata da mutazioni della linea germinale interessanti il proto-oncogene c-kit (esone 12 o 13) e caratterizzata dall'insorgenza di molteplici GIST in età adulta preceduti da un'iperpigmentazione cutanea generalizzata.

I GIST sono i più frequenti tumori primitivi non epiteliali del canale alimentare.

Si tratta di neoplasie ben circoscritte e acapsulate, che originano tra la muscolaris mucosae e la tonaca muscolare propria e presentano una diversa distribuzione percentuale nei vari segmenti del canale alimentare colpendo, in ordine decrescente di frequenza, lo stomaco (60-70%), l'intestino tenue (20-25%), il colon-retto (5%), l'esofago (<5%).<sup>7</sup>

In casi eccezionali sono descritte localizzazioni al mesentere, all'omento e nel retroperitoneo.

Possono presentare uno sviluppo prevalentemente endofitico, che determina spesso sofferenza ischemica della mucosa sovrastante con erosioni ed ulcerazioni, o una crescita prevalentemente esofitica con coinvolgimento di organi contigui.<sup>8</sup>

La maggior parte dei GIST è di natura benigna, con una frequenza di malignità del 20-30% dei casi.<sup>9</sup>

Istologicamente i GIST possono presentare un fenotipo polimorfo: a cellule fusate (70%), a cellule epiteliali (20%) e di tipo misto (10%).

Dal punto di vista ultrastrutturale ed immunohistochemico queste neoplasie possono essere suddivise in quattro sottogruppi, come proposto da Suster<sup>10</sup> nel 1996:

– GIST ad incompleta differenziazione dal tessuto muscolare liscio (30%), positivi all'immunohistochemica per desmina ed actina;

– GIST a parziale differenziazione neurale (10%), positivi per proteina s-100, vimentina e NSE;

– GIST a doppia derivazione dal tessuto muscolare liscio e neurale (35%);

– GIST "uncommitted".

Il meccanismo che si ipotizza essere alla base della formazione dei GIST consiste nella mutazione del protooncogene c-kit, localizzato sul cromosoma 4, il cui prodotto di trascrizione è il recettore c-KIT (CD117) per il fattore di crescita delle cellule staminali.

Il recettore c-KIT, espresso nella maggior parte dei GIST, appartiene alla famiglia delle tirosin-chinasi ed è implicato nel delicato processo di trasduzione dei segnali proliferativi alla cellula. L'attivazione costitutiva del recettore c-KIT, anche in assenza del ligando specifico, esita nella trasformazione cellulare maligna che darà origine ad una replicazione cellulare incontrollata.

Le cellule di Cajal presentano caratteri ultrastrutturali ed immunofenotipici di cellule muscolari e nervose ed esprimono il recettore c-KIT che contribuisce alla loro funzione di cellule pacemaker;<sup>11</sup> a partire da questi dati, gli studi di Kindblom et coll. (1998) e di Lev et coll. (1999)<sup>12</sup> suggeriscono la possibile origine dei GIST proprio dalle cellule interstiziali di Cajal, cellule muscolari specializzate che regolano la motilità intestinale.

Studi di immunohistochemica hanno dimostrato che i markers diagnostici più attendibili per la diagnosi dei GIST risultano essere l'immunoreattività per il CD34 e il CD117; l'actina e la proteina S-100 si sono rivelate poco sensibili, e la vimentina viene considerata un marker poco specifico perché presente in tutti i tessuti di derivazione mesenchimale.<sup>10</sup>

L'immunoreattività per il CD117 è tuttavia frequentemente assente nei GIST a comportamento biologico fortemente aggressivo.<sup>12</sup>

Proprio la diversità dei profili immunohistochemici è di ausilio per la diagnosi differenziale con altre neoplasie mesenchimali come leiomiomi e schwannomi.<sup>13,14</sup>

L'eventuale diffusione metastatica avviene preferenzialmente per via ematica con localizzazioni secondarie al fegato, al peritoneo e, più di rado, ai polmoni e al midol-

lo osseo, mentre l'interessamento neoplastico linfonodale si realizza essenzialmente per contiguità.

La stadiazione della malattia localizzata è stata elaborata assumendo come parametro di riferimento la conta mitotica e le dimensioni del tumore<sup>15</sup>:

– rischio molto basso: diametro tumorale <2 cm. e <5 mitosi /50 HPF;

– rischio basso: tumore di Ø 2-5 cm. e <5 mitosi/50 HPF;

– rischio intermedio: tumore di Ø <5 cm. e 6-10 mitosi/50 HPF, oppure Ø 6-10cm. e <5 mitosi/HPF;

– rischio alto: tumore di Ø >5cm. e >5 mitosi/HPF, oppure Ø >10cm., oppure >10 mitosi/HPF.

Per quanto attiene la sintomatologia clinica, i GISTs possono decorrere per lungo tempo asintomatici o con sintomatologia lieve ed aspecifica che in prima istanza rimanda a patologie ben più frequenti, sicché la diagnosi è posta incidentalmente in una percentuale oscillante tra il 22% ed il 41% dei casi<sup>16</sup>, specie se il tumore ha diametro inferiore a 2 cm.<sup>17</sup>

Nella maggior parte dei casi l'esordio è rappresentato da un'emorragia digestiva che può manifestarsi come ematemesi, melena, enterorragia e/o proctorragia a seconda della sede della neoplasia e dell'entità del sanguinamento; talvolta possibile anche una anemia cronica di difficilissima interpretazione.

Nei tumori localizzati a livello esofageo ed in prossimità dell'orifizio cardiaco, la sintomatologia iniziale predominante può essere di tipo disfagico<sup>3,18</sup>. Nelle localizzazioni ileali prevalgono il sanguinamento e l'occlusione intestinale per intussuscezione<sup>19</sup> o la perforazione intestinale in rari casi di estensione transmurale<sup>3</sup>.

Nelle fasi più avanzate delle neoplasie a prevalente crescita esofitica e più voluminose è descritto il riscontro palpatorio di una massa addominale, associata a dolore, astenia, nausea, dispepsia e calo ponderale.

Molto raramente nelle forme ulcerative a localizzazione gastrica sono descritti sintomi iniziali di tipo pseudoulceroso ed eccezionali casi di perforazione gastrica con peritonite generalizzata<sup>20</sup>.

Nell'iter diagnostico preoperatorio dei GIST del primo tratto gastroenterico e coloretali, le indagini di prima scelta sono costituite dall'endoscopia, che mostra generalmente una massa polipoide sottomucosa con o senza ulcerazione della mucosa sovrastante, e dall'ecoendoscopia in grado di documentare una lesione intramurale tipicamente ipoecogena<sup>21</sup> e di valutarne i rapporti con le strutture adiacenti. Utili per la diagnosi dei GISTs del restante tratto digestivo, per la stadiazione preoperatoria e per la definizione della strategia terapeutica sono l'ecografia e, soprattutto, la TC spirale con m.d.c., che consente di precisare la sede, le dimensioni e la natura della lesione, i rapporti con gli organi circostanti ed eventuali metastasi a distanza.<sup>22,23</sup>

La RMN non sembra offrire sostanziali vantaggi rispetto alla TC, se non in termini di mancata esposizione a radiazioni.

In casi selezionati e ad esordio acuto può essere utile il ricorso all' Rx diretta addome nel sospetto di perforazione, all'arteriografia e alla scintigrafia con emazie marcate nelle emorragie digestive acute di incerta origine, queste ultime indagini costose e non specifiche con bassa sensibilità per questa patologia. Tutte queste indagini indirizzano genericamente la diagnosi verso una neoplasia sottomucosa, ma non danno indicazioni sul tipo né tanto meno sulla potenziale aggressività. Attualmente la diagnosi di certezza è affidata all'esame istologico ed immunoistochimico del pezzo operatorio.

La definizione istologica preoperatoria di lesioni sospette per GIST consentirebbe una migliore programmazione del trattamento terapeutico, ma le biopsie eseguite nel corso di esami endoscopici frequentemente non si rivelano diagnostiche data la localizzazione intramurale dei GIST<sup>24</sup>, ed il ricorso alle biopsie percutanee sotto guida TC o ecografica andrebbe riservato alle sole neoplasie non resecabili, per l'alto rischio di disseminazione tumorale<sup>22</sup> lungo il tramite.

L'oggettiva difficoltà di una precisa diagnosi preoperatoria, data la somiglianza morfologica con i comuni tumori benigni connettivali e la frequente negatività delle biopsie, potrebbe essere superata dalla pratica routinaria dell'agobiopsia ecoguidata in corso di ecoendoscopia, sulla quale biopsia effettuare lo studio immunoistochimico e immunocitochimico<sup>3,25-27</sup> mentre l'esame istologico estemporaneo consente attualmente di formulare diagnosi grossolane.<sup>28</sup>

Globalmente la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico radicale è del 55%<sup>29</sup>.

La localizzazione topografica è risultata in alcune statistiche un elemento di valore prognostico particolarmente significativo, con prognosi più sfavorevole per le lesioni dell'intestino tenue, con sopravvivenza media a 10 anni del 18%<sup>11</sup>, e prognosi migliore per le lesioni a localizzazione gastrica, con sopravvivenza media a 10 anni del 74%.

Non mancano peraltro casistiche in cui la sede di insorgenza non sembra influenzare il comportamento biologico dei GISTs<sup>30-32</sup>. Recenti ricerche, viceversa, sembrano dimostrare una prognosi più sfavorevole per i tumori con fenotipo c-KIT + dell'esofago perché dotati di una rilevante aggressività<sup>33</sup>.

I GISTs in pazienti con lunga storia clinica e giovane età sembrano avere un comportamento meno aggressivo. Fattori prognostici quali la presenza nella neoplasia di aree di necrosi o emorragiche, l'alta cellularità e le atipie nucleari sono descritti in vari studi, ma la loro valenza effettiva non è stata chiaramente dimostrata. La differenziazione tra lesioni benigne e maligne non è sempre attuabile, fatti salvi i casi con evidente invasività locale e metastasi a distanza.

I parametri maggiormente associati alla predittività di malignità sono le dimensioni del tumore (>5 cm. nel diametro massimo) e la conta mitotica: l'evidenza di 5 o più mitosi per 10 campi ad alta risoluzione (HPF) è indice di malignità, ma talvolta manca questa relazione.

Dai dati della letteratura emerge una uniformità di vedute per quanto riguarda la terapia dei GISTs. Visti, infatti, il fallimento della radioterapia e gli scarsi dati sulla reale efficacia della chemioterapia, l'exeresi chirurgica è indicata come trattamento di scelta per i GISTs<sup>34,35</sup> e la linfadenectomia di principio non è quasi mai necessaria, data la tendenza di queste neoplasie a metastatizzare quasi esclusivamente per via ematica.<sup>3</sup> Le scarse conoscenze riguardo i GIST, hanno nel passato comportato la quasi esclusiva scelta dell'approccio laparotomico, riservando alla tecnica laparoscopica l'asportazione delle sole piccole neoplasie gastriche della parete anteriore; l'idea è che per tumori di grosse dimensioni, la laparoscopia potrebbe comportare un aumentato rischio di rottura della massa con conseguente disseminazione neoplastica. Attualmente, in piena era laparoscopica, l'approccio miniinvasivo è sempre e comunque indicato<sup>36,37</sup> nel paziente portatore di un tumore stromale del tratto gastroenterico, a maggior ragione se l'intervento non è supportato dalla conferma istologica preoperatoria. In quest'ottica, la laparoscopica conclude e completa l'iter diagnostico e, al contempo, diventa momento terapeutico, indipendentemente dalla sede, dall'estensione della neoplasia, dalla presenza o meno di complicanze; più recentemente l'approccio laparoscopico è stato indicato anche nelle neoplasie di dimensioni superiori ai 5 cm grazie all'introduzione delle tecniche hand - assisted<sup>38</sup> e al contributo dell'ultrasonografia intraoperatoria.<sup>39</sup> In definitiva, indipendentemente dal tipo di approccio, l'intervento chirurgico è indicato per tutti i GISTs, per quanto l'indicazione non sia assoluta per i tumori di più piccole dimensioni casualmente diagnosticati<sup>40</sup> L'intervento può essere rappresentato dalla semplice escissione, da una resezione segmentaria con margini liberi di almeno 2 cm previa eventuale conferma istologica intraoperatoria, da una resezione a *la demande* o da una resezione *en bloc* per neoplasie che siano strettamente aderenti ad organi vicini.<sup>41,42</sup> Il rischio di un'errata valutazione della potenziale aggressività di queste neoplasie è che ci si limiti ad interventi di minima - enucleazione, enucleoresezione - che possono essere giustificati solo in pochi casi, se si considerano *verosimilmente benigni* i tumori di dimensioni inferiori ai 5 cm, solitamente asintomatici e di riscontro occasionale.

Da questo punto di vista, la nostra esperienza, vede la netta prevalenza degli interventi meno demolitivi, sicuramente resi più agevoli dall'uso routinario della laparoscopia nella nostra U.O. Questo tipo di approccio, per quanto distante, se vogliamo, da quanto descritto in Letteratura trova una prima ratio nell'età media dei nostri pazienti, mediamente più anziani rispetto alle altre esperienze e spesso in condizioni generali non ottimali. In secondo luogo, confortati dal dato dell'infrequente malignità dei GISTs, riteniamo esser ragionevolmente accettabile il rischio di un reintervento con allargamento dei margini, nel caso in cui l'esame istologico ed immunoistochimico definitivi dimostrino trattarsi di una for-

ma tumorale ad alto rischio. Di questa evenienza informiamo adeguatamente il paziente che potrebbe anche decidere per un intervento più radicale ab initio, evenienza che nei nostri casi non si è mai verificata. A tutti i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per GIST, indipendentemente dal tipo di intervento e dal potenziale rischio biologico, consigliamo comunque un attento e stretto follow up radiologico ed endoscopico del quale siamo costantemente informati.

Nel dubbio - radiologico e/o endoscopico - di una potenziale malignità, condividiamo sicuramente la scelta di interventi più demolitivi, nonché resezioni "en bloc", così come per i tumori superiori ai 5 cm.

Nei GISTs non complicati da ulcerazioni della mucosa sovrastante, a sviluppo prevalentemente extra-luminale, l'integrità della mucosa stessa dovrebbe essere preservata durante l'intervento chirurgico, per cui attualmente vengono preferite le tecniche endoscopico-assisted: l'utilizzo dell'endoscopia intraoperatoria assicura la completa rimozione della neoplasia stessa.<sup>43</sup>

Il trattamento del tumore metastatico (evenienza che si verifica circa nel 20-30% dei casi alla diagnosi e nel 50% dei pazienti affetti da GIST nel corso della vita)<sup>41</sup> o della malattia recidiva, invece, ha come cardine l'uso dell'imatinib mesilato. Tale molecola, infatti, sopprime l'attività della tirosin kinasi KIT (cd 117) con una efficacia correlata alla presenza e al tipo di mutazione di questo recettore.<sup>41,44</sup> Questo approccio fornisce in circa il 50% dei casi una reale riduzione delle dimensioni della neoplasia, e considerando i pazienti in cui viene almeno bloccata la progressione della malattia, la percentuale di risposta al farmaco sale al 75-85%.<sup>41</sup> Attualmente sono in atto studi per testare l'efficacia di imatinib come terapia adiuvante nei pazienti già sottoposti a chirurgia, e come neoadiuvante al fine di ridurre le dimensioni di neoplasie altrimenti non suscettibili di exeresi radicale. Il limite di questo farmaco è rappresentato dalla inefficacia ab initio nel 20% dei pazienti, e da un tasso importante di resistenza che si sviluppa nel tempo per selezione di cloni neoplastici con mutazioni di KIT meno sensibili alla molecola o altri meccanismi di escape.<sup>44</sup> In tali casi è stato indicato nel 2006 dalla FDA (Food and Drug Administration) come farmaco di seconda linea il Sunitinib, dotato di capacità inibitoria su KIT ma anche su PDGFR (Platelet Derived Growth Factor Receptor) e VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor).<sup>41,45-47</sup> Risultati preliminari di diversi studi indicano che esso permette, nei casi resistenti all'imatinib, una riduzione volumetrica delle neoplasie nell'8-15% dei pazienti a cui deve aggiungersi un 39-58% in cui si ottiene un blocco della progressione di malattia.<sup>41,46</sup>

### Riassunto

I tumori stromali gastrointestinali sono rare neoplasie aventi origine dal tessuto connettivo del tubo digerente

e costituiscono la maggior parte dei tumori primitivi non epiteliali dell'apparato gastroenterico. L'origine dalle cellule interstiziali di Cajal è stata avanzata in base all'evidenza della costante espressione su entrambi i tipi cellulari degli antigeni di superficie CD34 e CD117 determinata con l'immunoistochimica. Nella maggior parte dei casi i GISTs sono sintomatici e i sintomi sono determinati dall'effetto massa e dall'emorragia. I GISTs asintomatici sono spesso diagnosticati incidentalmente, ispettivamente, alle indagini radiologiche o endoscopiche, in sede di laparotomia o laparoscopia. La migliore accuratezza diagnostica è data dall'ecoendoscopia e dalle biopsie ecogiudate sulle quali eseguire lo studio immunostochimico. L'intervento chirurgico è indicato nella malattia primaria e localizzata e la metodica miniinvasiva è oggi indicata in tutti i pazienti. L'uso dell'imatinib è codificato nella malattia metastatica o in caso di recidiva ovvero come terapia neoadiuvante nelle neoplasie immediatamente non resecabili. Recentemente il sunitinib è stato introdotto nella terapia dei pazienti divenuti resistenti all'imatinib.

La nostra esperienza è basata sullo studio di 7 GISTs: solo in 2 casi la neoplasia è stata diagnosticata occasionalmente; negli altri, la sintomatologia ha esordito acutamente con occlusione ed emorragia. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico videoassistito.

La diagnosi definitiva di tumore stromale gastrointestinale, è stata formulata con l'esame istopatologico ed immunostochimico: abbiamo costantemente evidenziato un'alta positività per gli CD34 e CD117. Un attento e stretto follow up è stato consigliato a tutti i pazienti, indipendentemente dal rischio biologico.

### Bibliografia

- 1) Mazur MT, Clark HB: *Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis.* Am J Surg Pathol, 1983; 7(6):507-19.
- 2) Ferrarese F, Cecere V: *Gastro-intestinal stromal tumours (GISTs): prognostic and therapeutic features.* G Chir, 2006; 27(5):205-8.
- 3) Lattarulo S, Ugenti I, Ferrarese F, Fabiano G: *Tumori stromali gastrointestinali: attuali problematiche.* Chir Ital, 2003; 55 (2) : 219-26.
- 4) Mosca F, Stracqualursi A, Persi A, Zappalà O, Portale T, Latteri S: *La nostra esperienza nel trattamento dei tumori stromali gastrointestinali.* Chir Ital, 2001; 53:809-20.
- 5) Miettinen M, Lasota J: *Gastrointestinal stromal tumors. Pathology and prognosis at different sites.* Semin Diagn Pathol, 2006; 23(2):70-83.
- 6) De Marco G, Roviello F, Marrelli D, De Stefano A, et al.: *A clinical case of duodenal gastrointestinal stromal tumor with a peculiarity in the surgical approach.* Tumori, 2005; 91:261-63.
- 7) Galimberti A, Compagnoni B. M, Lezziero F, Grassi M, Gariboldi M, Ferrante F: *Tumori stromali del tratto gastroenterico ed*

- emorragia acuta: descrizione di quattro casi. *Chir Ita*, 2005; 57 (3):337-43.
- 8) Serio G, Montresor E, Costantini E, Maragos S, Bortolasi L, Nicoli N, Iacono C: *I tumori dello stroma gastrointestinale a localizzazione gastrica. Nostra esperienza in 25 casi*. *Chir Ital* 1998; 50: 35-40.
- 9) Lee JR, Anstadt MP, Khwaja S, Green LK: *Gastrointestinal stromal tumor of the posterior mediastinum*. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*, 2002; 22: 1014-16.
- 10) Suster S: *Gastrointestinal stromal tumors*. *Sem Diagn Path*, 1996; 13:297-313.
- 11) Adani GL, Marcello D, Sanna A, Mezzetti J, Anania G, Donini A: *Gastrointestinal stromal tumors: evaluation of biological and clinical current opinions*. *Chir Ital*, 2002; 54:127-31.
- 12) Cavallaro A, Lauretta A, Cavallaro M, Pennisi S, Cavallaro V: *La chirurgia nei tumori stromali gastrointestinali CD117 + (GIST): nostra esperienza*. *Ann Ital Chir*, 2006; 77:137-42.
- 13) Martin-Lorenzo J.G, Aguayo-Albasini J.L, Torralba-Martinez, Liròn-Ruiz R, Gimenez-Bascunana A, Miquel-Perelló J, Moreno-Egea A, Carrasco-Gonzalez L: *Tumores gástricos estromales. Diagnosticos, pronóstico y tratamiento quirúrgico actual. Seguimiento de 18 pacientes tratados*. *Chirurgia Espanola*, 2006; 79(1); 22-27.
- 14) Miettinen M, Majidi M, Lasota J: *Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GIST): A review*. *Eur. J. Cancer*, 2002; 33: s 39.
- 15) Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW: *Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach*. *Hum Pathol*, 2002; 33(5):459-65.
- 16) D'Amato A, Montesani C, Ribotta G: *GIST: significatività clinica e della diagnostica preoperatoria*. *Atti 101° Congresso nazionale SIC*, vol.2, Catania Roma: Edizioni Luigi Pozzi, 1999; 116-23.
- 17) Marrano D: *Tumori stromali gastrointestinali*. *Atti 101° Congr. SIC vol.2*, Catania 10-13 Ottobre 1999; Roma: Edizioni Luigi Pozzi, 1999; 105-11
- 18) Xuan Zhu, Xiao-Qian Zhang, B-Minli, Ping Xu.: *Esophageal Mesenchymal tumors: Endoscopy, pathology and immunohistochemistry*. *World J Gastroenterol*, 2007; 13(5):768-73.
- 19) Blanchard DK, Budde JM, Hatch GF, et al.: *Tumors of the small intestine*. *World J Surg* 2000; 24(4):421-29.
- 20) Lattarulo S, De Ceglie A, Fabiano G, Ferrarese F, Schirone S, Ugenti I, Ferrarese S: *I tumori stromali gastrointestinali*. *Atti XXVII Congr. Naz. SICU*, Roma 17-19 Giugno 1999.
- 21) Boyce GA, Sivak MV, Rosch T et al: *Evaluation of submucosal upper gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound*. *Gastroint. Endosc*, 1991; 37: 449-54..
- 22) Mosca F, Stracqualursi A, Persi A, Zappala O, Portale TR, Latteri S: *Our experience in the surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors*. *Chir Ital*, 2000; 53(6): 809-20.
- 23) Mosca F, Stracqualursi A, Persi A, Zappala O, Latteri F, Latteri S.: *Stromal tumors of small intestine. Retrospective analysis of 9 cases surgically treated*. *Chir Ital*, 2002; 54(2):133-40.
- 24) Ludwig DJ, Traverso LW: *Gut stromal tumors and their clinical behavior*. *Am J Surg*, 1997; 173:390-94.
- 25) Stelow EB, Stanley MW, Mallery S, Lai R, Linzie BM, Bardales RH: *Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration findings of gastrointestinal leiomyomas and gastrointestinal stromal tumors*. *Am J Clin Pathol*, 2003; 119(5):703-8.
- 26) Lozano MD, Rodriguez J, Algarra SM, Panizo A, Sola JJ, Pardo J: *Fine-needle aspiration cytology and immunocytochemistry in the diagnosis of 24 gastrointestinal stromal tumors: a quick, reliable diagnostic method*. *Diagn Cytopathol*, 2003; 28(3):131-35.
- 27) Ando N, Goto H, Niwa Y, Hirooka Y, Ohmiya N, Nagasaka T, Hayakawa T: *The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis*. *Gastrointest Endosc*, 2002; 55(1):37-43.
- 28) De Matteo RP Lewis JJ, Leung D, et al: *Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Recurrence patterns and prognostic factors for survival*. *Ann Surg*, 2000; 31(1):51-58.
- 29) Cojutti A, Benzoni E, Dato G, Uzzau A: *Stromal tumors of gastrointestinal tract: A report of 4 cases and a review of literature*. *Osp Ital Chir*, 2003; 9:523-27.
- 30) Yao KA, Talamonti MS, Langella RL, et al. : *Primary gastrointestinal sarcomas: Analysis of prognostic factors and results of surgical management*. *Surgery*, 2000; 128 (4):604-12.
- 31) Mc Grath PC Neifeld JP, Lawrance WJ, et al: *Gastrointestinal sarcomas. Analysis of prognostic factors*. *Ann Surg*, 1987; 206:706-70.
- 32) Ng EH, Pollock RE, Munsell RF, et al: *Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging*. *Ann Surg* 1992; 215:268-77.
- 33) Miettinen M, Sarlomo-Ricala M, Sobin LH, et al: *Esophageal stromal tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarcomas*. *Am J Surg Pathol*, 2000; 24:211-22.
- 34) L.I. Fernandez Salazar, T. Alvarez Gago, A. Sanz Rubiales, B. Velajos Jimenez et al.: *Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): clinical aspects*. *Rev Esp Enferm Dig*, 2007; 99 (1):19-24..
- 35) Wu Y, Zhu X, Ding Y. *Diagnosis and treatment of gastrointestinal stromal tumors of the stomach : Report of 28 cases*. *Ann Cli Lab Sci*, 2007 r; 37(1):15-21.
- 36) Bedard EL, Mamazza J, Schlachta CM, Poulin EC: *Laparoscopic resection of gastrointestinal stromal tumors: Not all tumors are created equal*. *Surg Endosc*, 2006; 20(3):500-3. Epub 2006.
- 37) Granger SR, Rollins MD, Mulvihill SJ, Glasgow RE: *Lessons learned from laparoscopic treatment of gastric and gastroesophageal junction stromal cell tumors*. *Surg Endosc*, 2006; 20(8):1299-304.
- 38) Yano H, Kimura Y, Iwazawa T, Takemoto H, Imasato M, Monden T, Okamoto S: *Hand-assisted laparoscopic surgery for a large gastrointestinal stromal tumor of the stomach*. *Gastric Cancer*, 2005; 8(3):186-92.
- 39) Santambrogio R, Montorsi M, Schubert L, Pisani Ceretti A, Costa M, Moroni E, Opocher E: *Laparoscopic ultrasound-guided resection of gastric submucosal tumors*. *Surg Endosc*, 2006; 20(8):1305-7.
- 40) Iwashashi M, Takifuji K, Ojima T, Nakamura M, Nakamori M, Nakatani Y, Ueda K, Ishida K, Naka T, Ono K, Yamaue H: *Surgical management of small gastrointestinal stromal tumors of the stomach*. *World J Surg*, 2006; 30(1):28-35.
- 41) Gold JS, DeMatteo RP: *Combined surgical and molecular ther-*

- apy: *The gastrointestinal stromal tumor model*. Ann Surg, 2006; 244(2):176-84
- 42) Lopez M, Comandone A, Adamo V, Apice G, Bearzi I, Bracci R, Carlini M, Carpano S, Condorelli S, Covello R, Cucchiara G, Di Filippo F, Doglietto GB, Ficorella C, Garofalo A, Gebbia N, Giuliani F, Massidda B, Messerini L, Palmirotta R, Tonelli F, Vidiri A: *Clinical guidelines for the management of gastrointestinal stromal tumors*. Clin Ter, 2006; 157(3):283-99.
- 43) Schafer H, Schneider PM, Baldus SE, Wolfgarten E, Holscher AH: *Combined laparoscopic/endoscopic treatment of gastric stroma tumors*. Zentralbl Chir, 2006; 131(3):206-9.
- 44) Hornick JL, Fletcher CD: *The role of KIT in the management of patients with gastrointestinal stromal tumors*. Hum Pathol, 2007; 38(5):679-87.
- 45) Chow LQ, Eckhardt SG: *Sunitinib: from rational design to clinical efficacy*. J Clin Oncol, 2007; 25(7):884-96. (Review)
- 46) Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, McArthur G, Judson IR, Heinrich MC, Morgan JA, Desai J, Fletcher CD, George S, Bello CL, Huang X, Baum CM, Casali PG: *Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: A randomised controlled trial*. Lancet, 2006; 368(9544):1329-338.
- 47) Norden-Zfoni A, Desai J, Manola J, Beaudry P, Force J, Maki R, Folkman J, Bello C, Baum C, Deprimo SE, Shalinsky DR, Demetri GD, Heymach JV: *-Based Biomarkers of SU11248 activity and clinical outcome in patients with metastatic imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor*. Clin Cancer Res, 2007; 13(9):2643-650.

